

(51)

Int. Cl.:

A K, 5/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



(52)

Deutsche Kl.:

30 h, 2/36

30 h, 13/10

(10)
(11)

Offenlegungsschrift 2 302 330

(21)
(22)
(23)

Aktenzeichen: P 23 02 330.5
Anmeldetag: 18. Januar 1973
Offenlegungstag: 16. August 1973

Ausstellungsriorität: —

(30)
(32)
(33)
(31)

Unionspriorität

Datum: 2. Februar 1972

Land: Großbritannien

Aktenzeichen: 4848-72

(34)
(61)
(62)
(71)

Bezeichnung:

Mittel zur Remineralisierung bzw. der Verhinderung der Demineralisierung menschlicher Zähne

Zusatz zu: —

Ausscheidung aus: —

Anmelder:

Blendax-Werke R. Schneider & Co, 6500 Mainz

Vertreter gem. § 16 PatG: —

(72)

Als Erfinder benannt.

Raaf, Helmut, Dr., 7500 Karlsruhe; Harth, Helmut, Dr., 6500 Mainz;
Wagner, Helmar R., 6100 Darmstadt-Arheilgen

rgl. Ber.-A. 42/74

DT 2 302 330

BEST AVAILABLE COPY

Blendax-Werke
R. Schneide Co.

65 Mainz

Rheinallee 88

2302330

Verfahren und Mittel zur Remineralisierung bzw. der Verhinderung der Demineralisierung menschlicher Zähne

Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur Remineralisierung bzw. der Verhinderung der Demineralisierung menschlicher Zähne und ein Mittel zur Durchführung dieses Verfahrens.

Von J.A. Head wurde im Jahre 1910 in Dent. Cosmos 52, 46, erstmals die Erweichung und Wiedererhärtung menschlichen Zahnschmelzes im einzelnen beschrieben. Seither sind zahlreiche Untersuchungen über die Demineralisation und Remineralisation des Zahnschmelzes im Rahmen der Kariesforschung durchgeführt worden.

Unter Demineralisierung des Zahnschmelzes versteht man die Auflockerung des Schmelzgefüges und das Auftreten von Lücken zwischen den Kristallen. Eine solche Demineralisation tritt in der initialen Phase der Schmelzkaries auf, bevor eine Kavität zu erkennen ist. Es kommt zu einer Reduktion der Kristallgröße; die Kristalle werden von der Fläche her abgebaut. Bei weiterem Fortschreiten des kariösen Prozesses erfolgt eine starke Kristallzerstörung.

Bei der kariösen Demineralisation werden die Apatit-Kristalle abgebaut. Eine ausführliche Übersicht über den Stand der Forschung und das Problem der Mineralisation, Demineralisation und Remineralisation des Zahnschmelzes findet sich bei H. Lenz, Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift, Band 24 (1969), S. 460-472.

Man hat nun versucht, durch künstliche Remineralisation des Zahnschmelzes, d.h. durch Einlagerung von Calcium- und Phosphationen das Fortschreiten der Karies aufzuhalten bzw. zu verhindern und durch Zuführung von Calcium- und Phosphationen die im Zahnschmelz aufgetretene Demineralisierung wieder rückgängig zu machen.

So wurde bereits vorgeschlagen, Calcium- und Phosphationen durch Zusatz verschiedener calcium- bzw. phosphathaltiger Verbindungen

309833/1117

- 2 -

zur Nahrung des menschlichen Zahnschmelz zuzuführen. Es sei in diesem Zusammenhang nur auf die grundlegende Bearbeitung von F.J. McClure im Journal of Dental Research, Vol. 42 (1963), 693-99, verwiesen, worin festgestellt wird, daß Zahndekaries an Ratten durch Zusatz von verschiedenen anorganischen und organischen Phosphaten zur Nahrung reduziert wird.

Es wurde auch bereits vorgeschlagen, Zahnpflegemittel, die zur topischen Anwendung dienen, Calcium- und Phosphationen enthaltende Verbindungen zuzusetzen und auf diese Weise eine Remineralisierung des Zahnschmelzes zu erreichen. Dabei konnten jedoch zufriedenstellende Ergebnisse, das heißt, eine hinreichende Remineralisierung des Zahnschmelzes durch Einlagerung von Calcium- und Phosphationen, ebensowenig erzielt werden wie beim ebenfalls vorbeschriebenen Einsatz von wasserunlöslichen Calciumphosphaten, beispielsweise Dicalciumphosphat (deutsche Offenlegungsschrift Nr. 1 492 248), zum Beispiel in Kaugummi. Dies beruht vermutlich darauf, daß infolge der geringen Wasserlöslichkeit dieser Calciumphosphate und der dadurch bedingten ungenügenden Dissoziation Calcium- bzw. Phosphationen nicht in ausreichendem Umfang zur Verfügung stehen, um eine befriedigende Einlagerung dieser Ionen in den demineralisierten Zahnschmelz zu bewirken.

In der deutschen Offenlegungsschrift Nr. 1 492 247 ist ein Verfahren zum Wiederverhärten von Zahnschmelz beschrieben, das dadurch gekennzeichnet ist, daß in Anwesenheit von Zähnen durch Umsetzen eines Gemisches aus einem wasserlöslichen Calciumsalz, einem wasserlöslichen Phosphatsalz und einem wasserlöslichen Fluoridsalz eine übersättigte Lösung eines Apatit-Materials erzeugt wird, die mit einer isotonischen Natriumchlorid-Lösung stabilisiert ist. Dieses Material soll in den demineralisierten Zahnschmelz eingebaut werden. Bei diesem Verfahren erfolgt keine echte Aufnahme von Calcium-, Phosphat- und Fluoridionen durch den Zahnschmelz und damit eine Remineralisierung des erweichten Zahnschmelzes, sondern es wird lediglich auf der Oberfläche des Zahnschmelzes ein Niederschlag von Fluorhydroxiapatit erzeugt. Darüberhinaus macht die notwendige Anwesenheit von Natriumfluorid die Herstellung eines Zahnpflegemittels, an das bekannterweise nicht nur therapeutische,

das heißt kariesprophylaktische, sondern auch geschmackliche Anforderungen gestellt werden, ziemlich problematisch, da ein salziger Geschmack nur schwer überdeckt werden kann und solche Produkte für den Verbraucher ungeeignet erscheinen läßt.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es nun, ein Verfahren und insbesondere ein Mittel zur Remineralisierung bzw. der Verhinderung der Demineralisierung menschlicher Zähne zu schaffen, das in der Lage ist, in den Zahnschmelz tatsächlich Calcium-, Phosphat- und gegebenenfalls Fluorionen einzulagern, wobei dieses Mittel auch für den Verbraucher leicht anwendbar ist und im Geschmack und Aussehen im wesentlichen von den üblichen Zahnpflegemitteln nicht abweicht.

Diese Aufgabe wird dadurch gelöst, daß man die Zähne mit einem Mittel in Berührung bringt, das in zwei nicht miteinander reagierenden Phasen vorliegt, wobei die eine Phase neben den üblichen Trägerstoffen mindestens eine wasserlösliche Calciumverbindung und die andere Phase mindestens ein wasserlösliches organisches und/oder anorganisches Phosphat und gegebenenfalls eine wasserlösliche Fluorverbindung enthält. Auf diese Weise können die eine Remineralisierung bewirkenden Ionen nacheinander vom Zahnschmelz aufgenommen werden und bewirken durch ihre Reaktion eine Wiederverhärtung von demineralisierten Flächen im Zahnschmelz.

Die Anwendung des erfindungsgemäßen Mittels kann entweder in altbekannten Applikationsformen erfolgen, z.B. in Lösung, Pasten- oder Gelform oder als Festsubstanz; Voraussetzung ist nur, daß die calciumhaltige von der phosphathaltigen Phase getrennt bleibt. So kann beispielsweise, wenn das Präparat in Pastenform vorliegt, zunächst mit einer die wasserlösliche Calciumverbindung enthaltenden Phase geputzt und anschließend mit der das wasserlösliche Phosphat enthaltenden Phase nochmals geputzt werden. Eine besonders elegante Lösung ist die Unterbringung der beiden getrennt zu haltenden Phasen in Zweikammertuben oder auch in Zweikammeraerosoldosen, wobei beide Phasen bei der Lagerung getrennt gehalten und auch getrennt voneinander abgegeben werden. Eine geeignete Tube ist beispielsweise in der deutschen Offenlegungsschrift Nr. 2 053 109 der Anmelderin beschrieben.

4

Eine weitere elegante Lösung ist die Einbringung der beiden Phasen in ein Zweischichtenmundwasser, einen Mehrschichtenkaugummi, in Mehrschichtendragees oder auch in Zweischichtenbonbons; auch eine Emulsion oder Dispersion, wo die Calciumverbindung bzw. das Phosphat in verschiedenen Phasen untergebracht wird, ist einsetzbar. Es ist auch möglich, das wasserlösliche Phosphat oder die wasserlösliche Calciumverbindung mit einem Überzug (das heißt also einzukapseln) zu versehen, der erst bei der Anwendung des Produktes durch Wärmeeinwirkung oder mechanische Einwirkung den Wirkstoff freigibt. Die Anwendung kann auch in der Form erfolgen, daß zuerst eine relativ hochkonztrierte Lösung oder ein Gel der einen Verbindung auf die Zähne aufgepinselt wird, und danach die Aufbringung des zweiten Wirkstoffes erfolgt. Eine solche Behandlung, die beim Zahnarzt oder auch zu Hause durchgeführt werden kann, braucht bei geeigneter Wirkstoffkonzentration nur gelegentlich wiederholt werden.

In Tierversuchen wurde festgestellt, daß diese zweiphasigen Präparate gegenüber den bisher zur Remineralisierung vorgeschlagenen, in einer Phase vorliegenden Präparaten eine wesentlich verbesserte kariesprotektive Wirksamkeit ergeben.

Als Calciumverbindung können in den erfindungsgemäßen Präparaten prinzipiell alle wasserlöslichen, toxikologisch unbedenklichen Calciumverbindungen eingesetzt werden. Als wasserlöslich wird eine Verbindung angesehen, von der mindestens 0,25 Gramm in 100 ccm H_2O bei $20^\circ C$ löslich sind.

Geeignete wasserlösliche Calciumverbindungen sind beispielsweise Calciumchlorid, Calciumnitrat, Calciumacetat, Calciumgluconat, Calciumbenzoat, Calciumcitrat, Calciumformiat, Calciumfumarat, Calciumlactat, Calciumbutyrat und Calciumisobutyrat, Calciummalat, Calciummaleat, Calciumpropionat, Calciumvalerat oder auch Gemische von wasserlöslichen Calciumverbindungen. In den erfindungsgemäßen Mitteln zur Remineralisierung menschlichen Zahnschmelzes sollten etwa mindestens 50 ppm Calciumionen anwesend sein; die obere Grenze liegt bei etwa 35.000 ppm Calciumionen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung geeignete wasserlösliche anorganische Phosphate sind beispielsweise die Alkali- oder Ammoniumsalze der Orthophosphorsäure wie Kalium-, Natrium- oder Ammonium-

309833 / 1117

orthophosphat, wasserlösliche Alkalimetaphosphate oder -polyphosphate oder Gemische der genannten Substanzen.

Wasserlösliche organische Phosphate sind insbesondere Zuckerester der Orthophosphorsäure oder Ester aus Phosphorsäure und mehrwertigen Alkoholen. Beispielhaft seien Fructosephosphat, Sorbitphosphat, Glucosephosphat, Saccharosephosphat, Glycerophosphat, Mannitphosphat sowie Inositphosphat und deren wasserlösliche Salze genannt. Die Konzentration der PO_4^{3-} -Ionen liegt bei vorzugsweise etwa 50 bis 40.000 ppm; die Wasserlöslichkeit ist wie bei den Calciumverbindungen definiert.

Vorzugsweise sind in dem erfindungsgemäßen Mittel zur Remineralisierung bzw. der Verhinderung der Demineralisierung von menschlichen Zähnen auch wasserlösliche Fluorverbindungen, deren kariesprophylaktische Wirksamkeit seit langem als gesichert gilt, vorhanden. Diese Verbindungen finden sich vorzugsweise in der phosphathaltigen Phase, um die Bildung von schwerlöslichem Calciumfluorid zu vermeiden.

Geeignete Fluorverbindungen, deren bevorzugter Konzentrationsbereich bei etwa 0,01 bis 5,0 Gew.% der Gesamtzusammensetzung liegt, sind die Alkalifluoride wie Natrium-, Kalium-, Lithium- oder Ammoniumfluorid, Zinnfluorid, Indiumfluorid, Zirkoniumfluorid, Kupferfluorid, Nickelfluorid, Palladiumfluorid, Fluorzirkonate wie Natrium-, Kalium- oder Ammoniumfluorzirkonat oder Zinnfluorzirkonat, Fluorsilikate, Fluorborate, Fluorstannite oder Fluorphosphate, insbesondere Natrium-, Kalium-, Lithium- oder Ammoniummonofluorophosphat oder Aluminiumfluorophosphat. Auch organische Fluoride wie die bekannten Aminfluoride eignen sich zum Einsatz in den erfindungsgemäßen Mitteln mit remineralisierenden Eigenschaften.

Die Mittel nach der Erfindung können die in Zahn- und Mundpflegemitteln üblichen Stoffe enthalten. Als solche seien insbesondere Geschmacks- und Aromastoffe wie beispielsweise Menthol und dessen Ester, beispielsweise 1-Methyl-äthylcarbonat, Pfefferminzöl oder Eukalyptusöl, oberflächenaktive Substanzen, Adstringentien und Konservierungsmittel genannt.

Liegen eine oder beide Phasen des erfindungsgemäßen Zahnpflegemittels in Pastenform vor, so enthalten diese Pasten üblicherweise die bekannten, polierend wirkenden Substanzen.

Es ist selbstverständlich auch möglich, eine oder beiden Phasen in Form eines transparenten Gels herzustellen, wobei als Gelbildner neben den bekannten Verdickungsmitteln, beispielsweise den Alkalosalzen der Polyacrylsäure, auch vorzugsweise dehydratisierte Siliciumdioxidgele mit einer Teilchengröße von etwa 2 bis 20 Mikron und einer spezifischen Oberfläche von etwa 200 bis 900 m²/g Verwendung finden können.

In den folgenden Beispielen werden einige beispielhafte Ausführungsformen für ein erfindungsgemäßes, in zwei Phasen vorliegendes Mittel zur Remineralisierung bzw. der Verhinderung der Demineralisierung des menschlichen Zahnschmelzes gegeben:

Beispiel 1

In eine Zweikammertube wurden in jeweils eine Kammer zwei Zahnpasten der Zusammensetzung A und B gefüllt. Die beiden Pasten sind völlig getrennt voneinander gelagert. Die Zusammensetzung der Pasten in Gew.% ist wie folgt:

	Zahnpasta	
	A	B
Calciumchlorid · 2 H ₂ O	1,80	/
Dinatriumhydrogenphosphat	/	1,00
Phytinsäure	/	0,35
Natriumfluorid	/	0,22
Carboxymethylcellulose	1,40	1,40
Benzoësäure	0,10	0,10
Saccharinnatrium	0,10	0,10
Aromastoffe	1,50	1,50
Polyglykol 600	2,50	2,50
Sorbit, 70%-ig	10,00	10,00
Glycerin	10,00	10,00
Polymethylmethacrylatpulver	38,00	38,00
Wasser	34,60	34,83

Beispiel 2

Es wurden zwei Pasten hergestellt, von denen die Paste A aus einer üblichen Pastengrundlage bestand und eine Calciumverbindung enthielt. Zum Unterschied dazu liegt Paste B, die wasserlösliche Phosphate enthält, als transparentes Gel vor.

Zunächst werden die Zähne mit Paste A, anschließend mit Paste B geputzt.

Die Pasten A und B weisen folgende Zusammensetzung auf:

Zahnpasta A:

Calciumgluconat	5,60	Gew.%
Carboxymethylcellulose	1,70	"
Methyl-p-hydroxibenzoat	0,12	"
n-Propyl-p-hydroxibenzoat	0,03	"
Saccharinnatrium	0,05	"
Aromastoffe	1,50	"
Natriumlaurylsulfoacetat	1,70	"
Paraffinöl	1,50	"
Sorbit, 70%-ig	20,00	"
Polymethylmethacrylatpulver	35,00	"
Wasser	32,80	"

Gelförmige Zahnpasta B:

Natriumglycerophosphat	0,85	Gew.%
Kaliumdihydrogenphosphat	0,50	"
Dinatriumhydrogenphosphat	0,70	"
Natriumfluorid	0,22	"
Caragheenat	0,30	"
Aethyl-p-hydroxibenzoat	0,15	"
Saccharinnatrium	0,05	"
Aromastoffe	1,10	"
Farbstoff (L-Rot 3, Amaranth)	0,01	"
Natriumlaurylsulfat	2,00	"
Glycerin	60,00	"
gefällte Kieselsäure	21,00	"
Wasser	13,12	"

Beispiel_3

Es wurden 2 Mundwässer zur aufeinanderfolgenden Mundspülung hergestellt, die folgende Zusammensetzung (Angaben in Gew.-%) aufwiesen:

<u>Mundwasser A</u>	<u>Mundwasser B</u>		
Calciumchlorid, wasserfrei	1,10	KH_2PO_4	0,70
Saccharinnatrium	0,01	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,90
Aromastoffe	0,05	Saccharinnatrium	0,01
Emulgator	0,10	Aromastoffe	0,05
Glycerin	5,00	Emulgator	0,10
Äthanol, conc.	7,00	Glycerin	5,00
Wasser	86,74	Äthanol, conc.	7,00
		Wasser	86,24

Calciumchlorid, wasserfrei	1,10	KH_2PO_4	0,70
Saccharinnatrium	0,01	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,90
Aromastoffe	0,05	Saccharinnatrium	0,01
Emulgator	0,10	Aromastoffe	0,05
Glycerin	5,00	Emulgator	0,10
Äthanol, conc.	7,00	Glycerin	5,00
Wasser	86,74	Äthanol, conc.	7,00
		Wasser	86,24

Beispiel_4

Ein Zweischichtenkaugummi wurde folgendermaßen hergestellt:
 In jeweils 24,75 (Gew.-%) einer üblichen Gummibase wurden jeweils 1,60 Spearmintöl/Menthol, 0,50 Glycerin, 16,80 Glucose, 54,50 bzw. 54,33 Sorbit, 1,85 $\text{Ca Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ bzw. ein Gemisch aus 0,65 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0,55 KH_2PO_4 und 0,82 Natriumglycerophosphat gemischt, die jeweilige Masse gut verknitet, in Streifen gewalzt, die zwei Streifen durch Druckausübung miteinander vereinigt, so daß ein Zweischichtenstrang entsteht, in Segmente geschnitten und verpackt.

Beispiel_5

In eine Bonbonmasse, bestehend aus
 13,00 Gew.% Gummi arabicum
 13,00 " Gelatine
 21,00 " Sorbit, gepulvert
 0,05 " Saccharinnatrium
 0,01 " Lebensmittelfarbstoff
 0,50 " Fruchtessenz
 und
 49,94 "
 bzw.
 51,47 " Wasser

9
2302330

wurden einmal 2,50 Gew.% Calciumgluconat und in einem getrennten Ansatz

0,32 Gew.% Na_2HPO_4

0,35 " KH_2PO_4

und

0,30 " Natriumglycerophosphat

eingearbeitet und in üblicher Weise gegebenenfalls verschiedenfarbige Bonbons ausgeformt. Jeweils zwei Bonbons mit verschiedenem Wirkstoffgehalt wurden zu einem "Bonbonpaar" verpackt.

Es ist auch möglich, feste Präparate wie Kaugummi, Bonbons oder Dragees mit mehr als zwei Schichten in der Weise herzustellen, daß in jede Schicht alternierend eine Calcium- bzw. Phosphat- und gegebenenfalls eine Fluorverbindung eingearbeitet wird, so daß beim Kauen bzw. Lutschen jeweils abwechselnd Calcium- bzw. Phosphat- und gegebenenfalls Fluorionen abgegeben werden.

309833 / 1117

65 Mainz

Rheinallee 88

10

2302330

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Mittel zur Remineralisierung bzw. der Verhinderung der Demineralisierung menschlicher Zähne, dadurch gekennzeichnet, daß es in zwei miteinander nicht reagierenden Phasen vorliegt, wobei die eine Phase neben den üblichen Trägerstoffen mindestens eine wasserlösliche Calciumverbindung und die andere Phase mindestens ein wasserlösliches organisches und/oder anorganisches Phosphat und gegebenenfalls eine wasserlösliche Fluorverbindung enthält.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form einer Pasta und/oder eines Gels vorliegt und in einer Zweikammertube oder einer Zweikammeraerosoldose untergebracht ist.
3. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines Mehrschichtenkaugummis oder eines Mehrschichtenbonbons oder -dragees vorliegt.
4. ~~Verfahren zur Remineralisierung bzw. der Verhinderung der Demineralisierung menschlicher Zähne, dadurch gekennzeichnet, daß man die Zähne mit einem zweiphasigen Mittel in Berührung bringt, dessen eine Phase mindestens eine wasserlösliche Calciumverbindung und dessen andere Phase mindestens ein wasserlösliches organisches und/oder anorganisches Phosphat und gegebenenfalls eine wasserlösliche Fluorverbindung enthält.~~

Herstellung des Anspruches 4 mit anglo-amerikanischen
16.3.73

309833/1117

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)